



1994-6-21

**Bibliographic Fields****Document Identity**

(19)【発行国】

日本国特許庁(JP)

(12)【公報種別】

公開特許公報(A)

(11)【公開番号】

特開平6-172205

(43)【公開日】

平成6年(1994)6月21日

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication Hei 6- 172205

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1994 (1994) June 21\*

**Public Availability**

(43)【公開日】

平成6年(1994)6月21日

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1994 (1994) June 21\*

**Technical**

(54)【発明の名称】

アクレアシン類含有脂肪乳剤

(54) [Title of Invention]

[AKUREASHIN ] CONTENT LIPID EMULSION

(51)【国際特許分類第5版】

(51) [International Patent Classification, 5th Edition]

A61K 37/02 AEB 8314-4C

A61K 37/02 AEB 831431 4-

ADZ

ADZ

9/107 E 7329-4C

9/107 E 7329-4C

9/127 L 7329-4C

9/127 L 7329-4C

【請求項の数】

[Number of Claims]

10

10

【全頁数】

[Number of Pages in Document]

12

12

**Filing**

【審査請求】

[Request for Examination]

未請求

Unrequested

(21)【出願番号】

(21) [Application Number]

特願平4-331870

Japan Patent Application Hei 4- 331870

(22)【出願日】

(22) [Application Date]

平成4年(1992)12月11日

1992 (1992) December 11\*

**Parties****Applicants**

(71)【出願人】

(71) [Applicant]

【識別番号】

000000033

【氏名又は名称】

旭化成工業株式会社

【住所又は居所】

大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

[Identification Number]

000000033

[Name]

ASAHI CHEMICAL INDUSTRY CO. LTD. (DB  
69-053-5364)

[Address]

Osaka Prefecture Osaka City Kita-ku Dojimahama 1-Chome  
2-6**Inventors**

(72)【発明者】

【氏名】

守本 成紀

【住所又は居所】

静岡県田方郡大仁町三福632番地の1 旭化  
成工業株式会社内

(72) [Inventor]

[Name]

\*\*\*

[Address]

Shizuoka Prefecture Tagata-gun Ohito-cho Mifuku  
632address \*1 Asahi Chemical Industry Co. Ltd. (DB  
69-053-5364) \***Abstract**

(57)【要約】

【目的】

ニューモシスチス・カリニ肺炎に対する予防及び  
治療剤として、治療効果が高く且つ副作用が少  
なく、しかも有効成分を高含有量に投与するこ  
とができる安定性の良好な製剤を提供することを  
目的とする。

【構成】

本発明は、一般式(1)

【化 1】

(57) [Abstract]

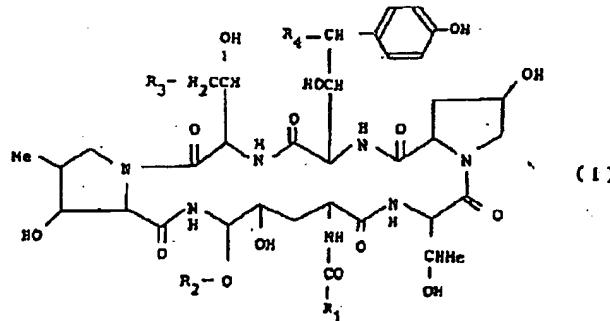
[Objective]

It designates that satisfactory formulation of stability where  
remedial effect to be high and side effect is little  
[nyumoshisuchisu] \* as prevention and therapeutic agent for  
carinii pneumonia, furthermore can prescribe active  
ingredient to high content isoffered as objective.

[Constitution]

As for this invention, General Formula (1)

[Chemical Formula 1]



(式中、R<sub>1</sub>-CO-は長鎖飽和または不飽和脂肪酸残基またはベンゼン環、ピリジン環、酸素原子、イオウ原子または窒素原子を分子中の含

at least one kind which is chosen they are [akureashin]  
content lipid emulsion formulation which designatethat active  
ingredient, phospholipid, liquid triglyceride and aqueous

有してもよい有機酸残基を示し、R<sub>2</sub> は水素原子、分鎖を有してもよい低級アルキル基、ベンジル基またはアミノ基がモノ低級アルキル基またはジ低級アルキル基で置換されてもよいアミノ-低級アルキル基を示し、R<sub>3</sub> は水素原子または-CONH<sub>2</sub> 基を示し、R<sub>4</sub> は水素原子または水酸基を示す)で表されるアクレアシン類からなる群より選ばれた少なくとも一種を有効成分、リン脂質、液体状トリグリセリドおよび水性媒体を含有することを特徴とするアクレアシン類含有脂肪乳剤製剤である。

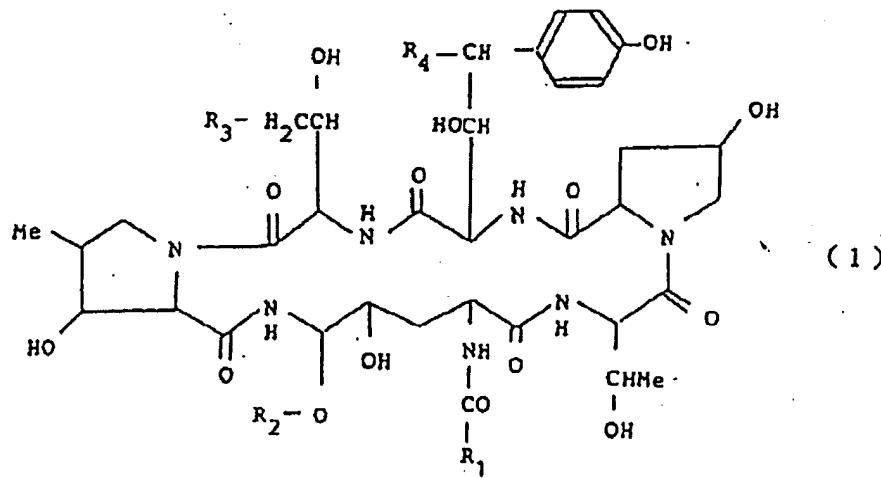
### Claims

#### 【特許請求の範囲】

##### 【請求項 1】

一般式(1)

【化 1】



(式中、R<sub>1</sub>-CO-は長鎖飽和または不飽和脂肪酸残基またはベンゼン環、ピリジン環、酸素原子、イオウ原子または窒素原子を分子中の含有してもよい有機酸残基を示し、R<sub>2</sub> は水素原子、分鎖を有してもよい低級アルキル基、ベンジル基またはアミノ基がモノ低級アルキル基またはジ低級アルキル基で置換されてもよいアミノ-低級アルキル基を示し、R<sub>3</sub> は水素原子または-CONH<sub>2</sub> 基を示し、R<sub>4</sub> は水素原子または水酸基を示す)で表されるアクレアシン類からなる群より選ばれた少なくとも一種を有効成分、リン脂質、液体状トリグリセリドおよび水性媒体を含有することを特徴とするアクレアシン類含有脂肪乳剤。

medium are contained as feature from group which consists of [akureashin] which are displayed with (In Formula, R<sub>1</sub>-CO- shows organic acid residue inside of molecule may contain long chain saturated or unsaturated aliphatic acid residue or benzene ring, pyridine ring, oxygen atom, sulfur atom or nitrogen atom, as for R<sub>2</sub> the lower alkyl group, benzyl group or amino group which is possible to possess hydrogen atom, amount chain shows optionally substitutable amino-lower alkyl group with mono lower alkyl group or di lower alkyl group, R<sub>3</sub> hydrogen atom or -CONH<sub>2</sub> shows basis, R<sub>4</sub> shows hydrogen atom or hydroxy group.).

[Claim(s)]

[Claim 1]

General Formula (1)

[Chemical Formula 1]

From group which consists of [akureashin] which are displayed with the (In Formula, R<sub>1</sub>-CO- shows organic acid residue inside of molecule may contain long chain saturated or unsaturated aliphatic acid residue or benzene ring, pyridine ring, oxygen atom, sulfur atom or nitrogen atom, as for R<sub>2</sub> the lower alkyl group, benzyl group or amino group which is possible to possess hydrogen atom, amount chain shows optionally substitutable amino-lower alkyl group with mono lower alkyl group or di lower alkyl group, hydrogen atom or -CONH<sub>2</sub> reactors it shows R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> shows hydrogen atom or hydroxy group.) at least one kind which is chosen [akureashin] content lipid emulsion, which designate that active ingredient, phospholipid, liquid triglyceride and aqueous medium are contained as feature

## 【請求項 2】

脂肪乳剤において、有効成分が該乳剤にて0.001~50mg/mlであり、液体状トリグリセリドの1重量部に対してリン脂質が0.01~1重量部で、水性媒体が2~100重量部である請求項1記載の脂肪乳剤。

## 【請求項 3】

一般式(1)で表されるアクリアシン類において、R<sub>1</sub>-CO-が長鎖飽和または不飽和脂肪酸残基、R<sub>2</sub>が水素原子、R<sub>3</sub>が水素原子、R<sub>4</sub>が水素原子または水酸基であるアクリアシン誘導体である請求項1記載の脂肪乳剤。

## 【請求項 4】

請求項3において、R<sub>1</sub>-CO-がミリスチン酸残基(C14)、R<sub>4</sub>が水酸基で示されるアクリアシンA $\alpha$ である請求項1記載の脂肪乳剤。

## 【請求項 5】

請求項3において、R<sub>1</sub>-CO-がパルミチン酸残基(C16)、R<sub>4</sub>が水酸基で示されるアクリアシンA $\gamma$ である請求項1記載の脂肪乳剤。

## 【請求項 6】

請求項3において、R<sub>1</sub>-CO-がミリスチン酸残基(C14)、R<sub>4</sub>が水素原子で示されるアクリアシンD $\alpha$ である請求項1記載の脂肪乳剤。

## 【請求項 7】

請求項3において、R<sub>1</sub>-CO-がパルミチン酸残基(C16)、R<sub>4</sub>が水素原子で示されるアクリアシンD $\gamma$ である請求項1記載の脂肪乳剤。

## 【請求項 8】

リン脂質が、精製レシチンである請求項1記載の脂肪乳剤。

## 【請求項 9】

水性媒体が、水または多価アルコール含有水溶液である請求項1記載の脂肪乳剤。

## 【請求項 10】

液体状トリグリセリドが、大豆油または中鎖脂肪酸トリグリセリドである請求項1記載の脂肪乳剤。

**Specification**

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## [Claim 2]

In lipid emulsion , active ingredient being said emulsion , with 0.001 - 50 mg/ml ,vis-a-vis 1 part by weight of liquid triglyceride phospholipid with 0.01 - 1 part by weight , the lipid emulsion . which is stated in Claim 1 where aqueous medium is 2 - 100 parts by weight

## [Claim 3]

In [akureashin ] which are displayed with General Formula (1), R1- CO- long chain saturated or unsaturated aliphatic acid residue , R2 hydrogen atom , R3 lipid emulsion . which is stated in Claim 1 which is a [akureashin ] derivative where hydrogen atom , R4 is hydrogen atom or hydroxy group

## [Claim 4]

In Claim 3 , R1- CO- myristic acid residue (C14) , lipid emulsion . which is stated in the Claim 1 which is a [akureashin ] A;al where R4 is shown with hydroxy group

## [Claim 5]

In Claim 3 , R1- CO- palmitic acid residue (C16) , lipid emulsion . which is stated in the Claim 1 which is a [akureashin ] A;ga where R4 is shown with hydroxy group

## [Claim 6]

In Claim 3 , R1- CO- myristic acid residue (C14) , lipid emulsion . which is stated in the Claim 1 which is a [akureashin ] D;al where R4 is shown with hydrogen atom

## [Claim 7]

In Claim 3 , R1- CO- palmitic acid residue (C16) , lipid emulsion . which is stated in the Claim 1 which is a [akureashin ] D;ga where R4 is shown with hydrogen atom

## [Claim 8]

phospholipid , lipid emulsion . which is stated in Claim 1 which is a refining lecithin

## [Claim 9]

aqueous medium , lipid emulsion . which is stated in Claim 1 which is water or a polyhydric alcohol-containing aqueous solution

## [Claim 10]

liquid triglyceride , lipid emulsion . which is stated in Claim 1 which is a soybean oil ora medium chain fatty acid triglyceride

## [Description of the Invention]

## [0001]

## 【産業上の利用分野】

本発明は、一般式(1)

【0002】

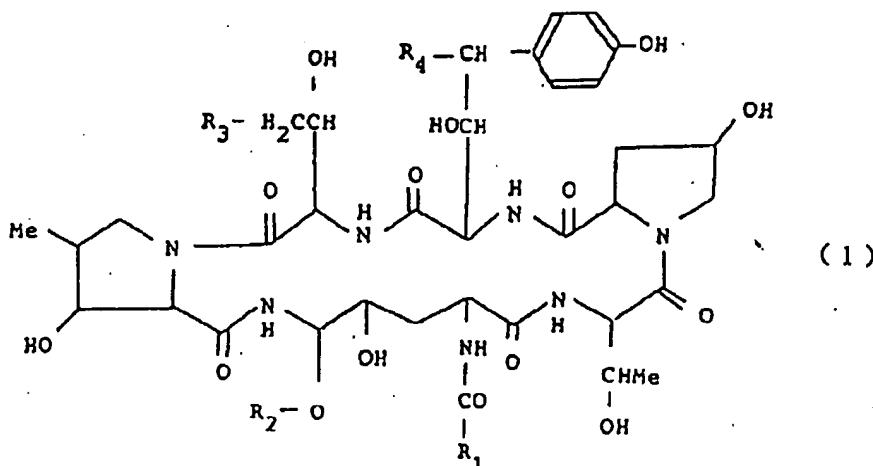
【化 2】

## [Field of Industrial Application]

As for this invention, General Formula (1)

【0002】

[Chemical Formula 2]



【0003】

(式中、R1 -CO- は長鎖飽和または不飽和脂肪酸残基またはベンゼン環、ピリジン環、酸素原子、イオウ原子または窒素原子を分子中の含有してもよい有機酸残基を示し、R2 は水素原子、分鎖を有してもよい低級アルキル基、ベンジル基またはアミノ基がモノ低級アルキル基またはジ低級アルキル基で置換されてもよいアミノ-低級アルキル基を示し、R3 は水素原子または-CONH<sub>2</sub> 基を示し、R4 は水素原子または水酸基を示す)で表されるアクレアシン類からなる群より選ばれた少なくとも一種を有効成分、リン脂質、液体状トリグリセリドおよび水性媒体を含有することを特徴とするアクレアシン類含有脂肪乳剤に関し、例えばニューモシスチス・カリニ肺炎に対する予防及び治療に有効なアクレアシン類のリポソーム製剤およびその製造法を提供するものである。

【0004】

## 【従来の技術】

ニューモシスチス・カリニ(*Pneumocystis carinii*)は分類学上の位置に議論のあるものの、原虫の一種であるとされており、現在までに 1 属 1 種が知られている。

【0003】

at least one kind which is chosen it regards [akureashin] content lipid emulsion which designate that active ingredient, phospholipid, liquid triglyceride and aqueous medium are contained as feature from group which consists of [akureashin] which are displayed with (In Formula, R1-CO- shows organic acid residue inside of molecule may contain long chain saturated or unsaturated aliphatic acid residue or benzene ring, pyridine ring, oxygen atom, sulfur atom or nitrogen atom, as for R2 the lower alkyl group, benzyl group or amino group which is possible to possess hydrogen atom, amount chains shows optionally substitutable amino-lower alkyl group with mono lower alkyl group or di lower alkyl group, hydrogen atom or -CONH<sub>2</sub> reactors it shows R3, R4 shows hydrogen atom or hydroxy group.), for example [nyuumoshisuchisu] \* it is a liposome formulation of effective [akureashin] and something which offers its production method in prevention and treatment for carinii pneumonia.

【0004】

## 【Prior Art】

[nyuumoshisuchisu] \* carinii (*Pneumocystis carinii*) although there is argument in location on the taxonomy, is assumed, that it is a one kind of protozoan, to presently 1 being attached 1 kind is known.

このものが肺炎の病原体となり得ることが知られており、先天性免疫不全または栄養不良による低免疫力乳幼児、急性リンパ球性または骨髓性白血病等の小児疾患、高年齢層の自己免疫疾患、肺癌を種とする悪性腫瘍の場合、また特に抗腫瘍剤、ステロイド、免疫抑制剤を多量に使用した場合、または AIDS、トキソプラズマ、サイトメガロウィルス、放線菌、真菌類等の感染症と合併すると、ニューモシスチス・カリニ肺炎を発生し、呼吸不全によって死亡することが多い。

## 【0005】

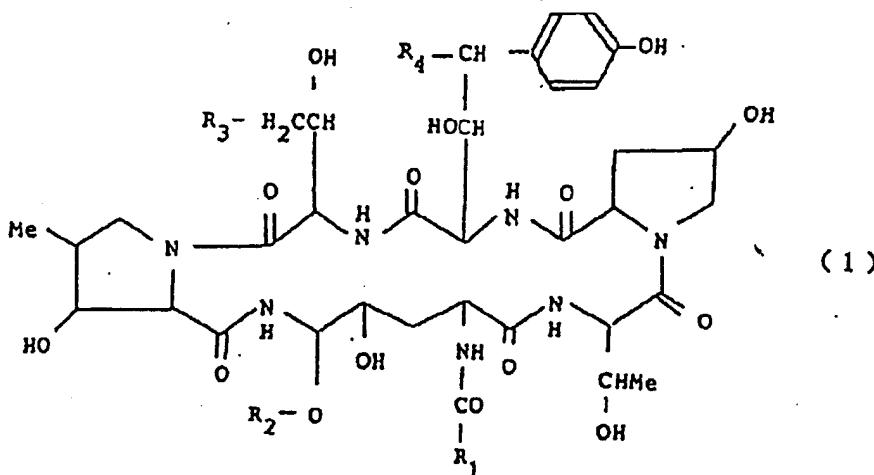
現在、ニューモシスチス・カリニ肺炎に対する有効性が報告されている薬剤としては、抗菌剤であるスルファメトキサゾールとトリメトプリムとの配合剤(ST 合剤)及び抗原虫薬であるペントミジンが報告されているが、サルファ剤は AIDS 患者に対して毒性が強く、またペントミジンはそれ自体毒性が強いので、それらの使用が制約され、それに伴い治療効果も制限されている。

## 【0006】

このような状況の下で、副作用が少なく、より有効な治療効果のある薬剤として、抗生素質アクリアシン A $\alpha$ , A $\gamma$ , D $\alpha$ , D $\gamma$  等の下記一般式(1)

## 【0007】

## 【化3】



## 【0008】

When it is known, that this can become pathogen of pneumonia , when it's a malignant tumor which designates low immunity infant , acute lymphocyte characteristic or autoimmune disease , lung cancer of myeloid leukemia or other small children disorder , upper age bracket as kind with congenital immunodeficiency or nutrition deficiency , in addition when the especially antitumor agent , steroid , immunosuppressant is used for large amount , or combines with AIDS, Toxoplasma , cytomegalovirus , Actinomycetes , Eumycota or other infection , [nyuumoshisuchisu] \* it generates carinii pneumonia , there is many a thing which death is done with respiratory failure .

## 【0005】

additive of sulfamethoxazole and trimethoprim which are a antibacterial presently, [nyuumoshisuchisu] \*as drug where effectiveness for carinii pneumonia is reported, (ST compound ) and the pentamidine which is a antigen insect medicine is reported, but as for the sulfur agent toxicity to be strong vis-a-vis AIDS patient , in addition because pentamidine that itself toxicity is strong, those uses are done constraint , Also remedial effect is restricted attendant upon that.

## 【0006】

Under condition a this way, side effect to be little, from as drug which has effective remedial effect , antibiotic [akureashin] A;al, A;ga, the D;al, D;ga or other below-mentioned General Formula (1)

## 【0007】

## [Chemical Formula 3]

(式中、R<sub>1</sub>-CO-は長鎖飽和または不飽和脂肪酸残基またはベンゼン環、ピリジン環、酸素原子、イオウ原子または窒素原子を分子中の含有してもよい有機酸残基を示し、R<sub>2</sub>は水素原子、分鎖を有してもよい低級アルキル基、ベンジル基またはアミノ基がモノ低級アルキル基またはジ低級アルキル基で置換されてもよいアミノ-低級アルキル基を示し、R<sub>3</sub>は水素原子または-CONH<sub>2</sub>基を示し、R<sub>4</sub>は水素原子または水酸基を示す)で表されるアクレアシン類を有効成分として含有する薬剤が提案され、製剤上から高濃度のアクレアシン類の投与形態が要望された。

## 【0009】

しかしながら、上記アクレアシン類は水や液体状トリグリセリドに極めて難溶であり、またクロロホルムやエーテルにも溶解しない。

また親水性有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール等のアルコール類には溶解するが、これらは注射用製剤とするには不適当な溶媒であった。

またコール酸類や合成界面活性剤などを可溶化剤として使用する場合、高濃度に投与維持し得る製剤を得難く、さらに安全性の面で問題があった。

## 【0010】

一方、難溶性薬物を脂肪乳剤として製剤化することが知られているが、従前の脂肪乳剤では高濃度に投与維持し得るものはなく、またこのような難溶性薬物はリン脂質、液体状トリグリセリドおよび水性媒体の構成によってこの難溶性薬物を液体状トリグリセリドに溶解せしめて均一に分散せしめる方法であり、難溶性薬物が液体状トリグリセリドに溶解することが必要であった。

しかしながら、上記した通りアクレアシン類は液体状トリグリセリドにはほとんど溶解性を示さない性質のものであった。

## 【0011】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明は上記した問題に対処してなされたもので、前記一般式(1)で表されるアクレアシン類を有効成分として含有するニューモシスチス・カリニ肺炎に対する予防及び治療剤において、安全性が高く且つ用法が簡便であり、しかも上記アクレアシン類を高含有量に投与することができる安定な脂肪乳剤を提供することを目的とするものである。

drug which contains [akureashin] which are displayed with (In Formula, R<sub>1</sub>-CO- shows organic acid residue inside of molecule may contain long chain saturated or unsaturated aliphatic acid residue or benzene ring, pyridine ring, oxygen atom, sulfur atom or nitrogen atom, as for R<sub>2</sub> the lower alkyl group, benzyl group or amino group which is possible to possess hydrogen atom, amount chain shows optionally substitutable amino-lower alkyl group with mono lower alkyl group or di lower alkyl group, hydrogen atom or -CONH<sub>2</sub> reactors it shows R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> shows hydrogen atom or hydroxy group.) as the active ingredient was proposed, medication configuration of [akureashin] of high concentration was demanded fromon formulation.

## 【0009】

But, with quite poorly soluble, in addition it does not melt the above-mentioned [akureashin] in either chloroform and ether in water and liquid triglyceride.

In addition it melts in hydrophilic organic solvent, for example methanol, ethanol, isopropanol, n-butanol or other alcohols, but these injection formulation to do, were the unsuitable solvent.

In addition when cholic acid and synthetic surfactant etc you use, as solubilizer the formulation which it can to prescribe to high concentration and maintain it was rare, furthermore there was a problem in aspect of safety.

## 【0010】

On one hand, what formulating is done is known with poorly soluble drug as the lipid emulsion, but with lipid emulsion heretofore as for those which it can toprescribe to high concentration and maintain it is not, as for poorly soluble drug inaddition a this way melting this poorly soluble drug in liquid triglyceride with configuration of phospholipid, liquid triglyceride and aqueous medium, with method which it disperses to the uniform, it was necessary for poorly soluble drug to melt in liquid triglyceride.

But, as inscribed, as for [akureashin] in liquid triglyceride those of property which for most part does not show solubility.

## 【0011】

## 【Problems to be Solved by the Invention】

As for this invention coping with problem which was inscribed, being something which it is possible, safety to be high and administration method being simple as active ingredient it contains [akureashin] which are displayed with aforementioned General Formula (1) [nyuumoshisuchisu]\* in prevention and therapeutic agent for the carinii pneumonia, Furthermore it is something which designates that stable lipid emulsion which can prescribe

るものである。

above-mentioned [akureashin] to high content is offered as the objective.

## 【0012】

## 【課題を解決するための手段及び作用】

すなわち本発明は、一般式(1)

## 【0012】

## 【Means for Solving the Problems and Working Principle】

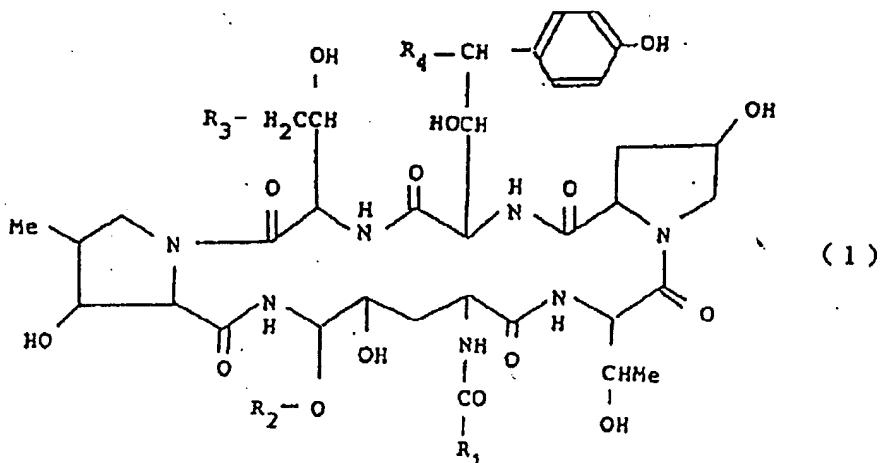
Namely as for this invention, General Formula (1)

## 【0013】

## 【化 4】

## 【0013】

## 【Chemical Formula 4】



## 【0014】

(式中、R1-CO-は長鎖飽和または不飽和脂肪酸残基またはベンゼン環、ピリジン環、酸素原子、イオウ原子または窒素原子を分子中の含有してもよい有機酸残基を示し、R2は水素原子、分鎖を有してもよい低級アルキル基、ベンジル基またはアミノ基がモノ低級アルキル基またはジ低級アルキル基で置換されてもよいアミノ-低級アルキル基を示し、R3は水素原子または-COH2基を示し、R4は水素原子または水酸基を示す)で表されるアクレアシン類からなる群より選ばれた少なくとも一種を有効成分、リン脂質、液体状トリグリセリドおよび水性媒体を含有することを特徴とするアクレアシン類含有脂肪乳剤である。

## 【0014】

at least one kind which is chosen they are [akureashin] content lipid emulsion which designate that active ingredient, phospholipid, liquid triglyceride and aqueous medium are contained as feature from group which consists of [akureashin] which are displayed with (In Formula, R1-CO- shows organic acid residue inside of molecule may contain long chain saturated or unsaturated aliphatic acid residue or benzene ring, pyridine ring, oxygen atom, sulfur atom or nitrogen atom, as for R2 the lower alkyl group, benzyl group or amino group which is possible to possess hydrogen atom, amount chain shows optionally substitutable amino-lower alkyl group with mono lower alkyl group or di lower alkyl group, hydrogen atom or -CONH2 reactors it shows R3, R4 shows hydrogen atom or hydroxy group.).

## 【0015】

本発明において、水や液体状トリグリセリドに極めて溶けにくい上記有効成分を脂肪乳剤となし得たことによって、有効成分たるアクレアシン類を脂肪乳剤にて 0.001mg/ml 程度以上、特に高濃度である 50mg/ml 程度までに含有せしめ得るもので、特に水性媒体を用いることから製剤上

## 【0015】

Regarding to this invention, by fact that lipid emulsion it forms the above-mentioned active ingredient which quite is difficult to dissolve in the water and liquid triglyceride and acquires, containing active ingredient barrel [akureashin] to 50 mg/ml extent which are 0.001 mg/ml extent or greater, especially high concentration with lipid emulsion,

安全性の良好な脂肪乳剤であり、かつ高濃度に有効成分を含有せしめることを完成したもので、さらに上記有効成分を生体内に有效地に投与することが可能となった。

## 【0016】

本発明において、脂肪乳剤とは、液体状トリグリセリドをリン脂質で乳化させたO/Wエマルジョンの微粒子であって、好適には、例えば油滴の平均粒子径50~300nmのエマルジョンをいう。

本発明におけるリン脂質としては、天然由来のリン脂質及び合成リン脂質のいずれであってもよく、例えば、精製卵黄レシチン、精製大豆レシチンが好適なものとして挙げられる。

また液体状トリグリセリドとしては、製剤上許容可能なものであれば特に限定されるものではなく、例えば大豆油、ゴマ油や合成の中鎖脂肪酸トリグリセリドなどが挙げられ、特に製剤の安定性の点から精製大豆油や中鎖脂肪酸トリグリセリドが好適である。

また、その他に、乳化補助剤としてパルミチン酸、ステアリン酸やオレイン酸などの各種脂肪酸や安定化の目的でコレステロールやジブチルヒドロキシトルエン、 $\alpha$ -トコフェロールやそのエステルなど酸化防止剤などを適宜添加してもよい。

## 【0017】

また、本発明の有効成分は上記一般式(1)に示す物質であり、これらは抗生物質アクラシン類として公知の化合物である(特公昭59-20350~3号公報、Tetrahedron Letters, 4147~4150(1976)、Helv. Chim. Acta, 62(4)1252~267(1979)、特開平3-240727号公報、特開平4-99721号公報)。

## 【0018】

上記の有効成分を示す一般式において、基R1の例としては、例えば、

## 【0019】

## 【化5】

being something which can, from fact that it uses especially aqueous medium with satisfactory lipid emulsion of safety on formulation, At same time being something which completes fact that the active ingredient is contained in high concentration, furthermore above-mentioned active ingredient it became possible to prescribe effectively to in-vivo.

## [0016]

Regarding to this invention, lipid emulsion, with fine particle of O/Wemulsion which emulsifies liquid triglyceride with phospholipid, is emulsion of mean particle diameter 50~300nm of the for example oil drop to ideal.

phospholipid of natural derivation and it is good with whichever of the synthetic phospholipid as phospholipid in this invention, for example refining egg yolk lecithin, refining soybean lecithin making preferred ones, it is listed.

In addition if they are allowable ones on formulation as liquid triglyceride, it is not something which especially is limited, you can list for example soybean oil, sesame oil and medium chain fatty acid triglyceride etc of synthesis, purified soybean oil and medium chain fatty acid triglyceride are ideal from the point of stability of especially formulation.

In addition, in addition, cholesterol and it is possible to add antioxidant etc dibutyl hydroxy toluene, ;al such as -tocopherol and ester appropriately with the palmitic acid, stearic acid and oleic acid or other various aliphatic acid and objective of stabilization as emulsification aid.

## [0017]

In addition, as for active ingredient of this invention with substance which is shown in above-mentioned General Formula (1), these are compound of the public knowledge as antibiotic [akureashin], (Japan Examined Patent Publication Sho 59-20350~3 disclosure, Tetrahedron (0040~4020, TETRAB) Letters, 4147~4150 (1976), Helvetica Chimica Acta (0018~019 X, HCACAV). 62 (4) 1252~267 (1979), Japan Unexamined Patent Publication Hei 3-240727 disclosure, Japan Unexamined Patent Publication Hei 4-99721 disclosure).

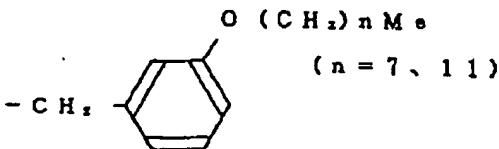
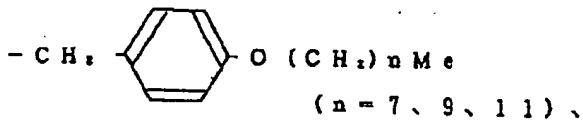
## [0018]

In General Formula which shows above-mentioned active ingredient, as example of the Group R 1, for example

## [0019]

## [Chemical Formula 5]

- $(\text{CH}_2)_n \text{Me}$  ( $n = 10 \sim 20$ ) ,
- $(\text{CH}_2)_n \text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_m \text{Me}$   
( $n = 7, 9, 11$ ),
- $(\text{CH}_2)_n \text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_1 \text{Me}$ ,
- $(\text{CH}_2)_n \text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2 \text{Me}$ ,
- $(\text{CH}_2)_n \text{CH}=\text{CHCH}_2 \text{CH}=\text{CH}$   
 $(\text{CH}_2)_4 \text{Me}$ ,
- $(\text{CH}_2)_n \text{CH}=\text{CHCH}_2 \text{CH}=\text{CHCH}_2$ ,  
 $\text{CH}=\text{CHCH}_2 \text{Me}$ ,
- $(\text{CH}_2)_n \text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_2 \text{CH}(\text{Me})$   
 $= \text{CH}_2 \text{Me}$ ,
- $(\text{CH}_2)_n \text{NHCO}(\text{CH}_2)_n \text{Me}$   
( $n = 5, 10$ ),
- $(\text{CH}_2)_n \text{NHCO}(\text{CH}_2)_1 \text{Me}$ ,



[0020]

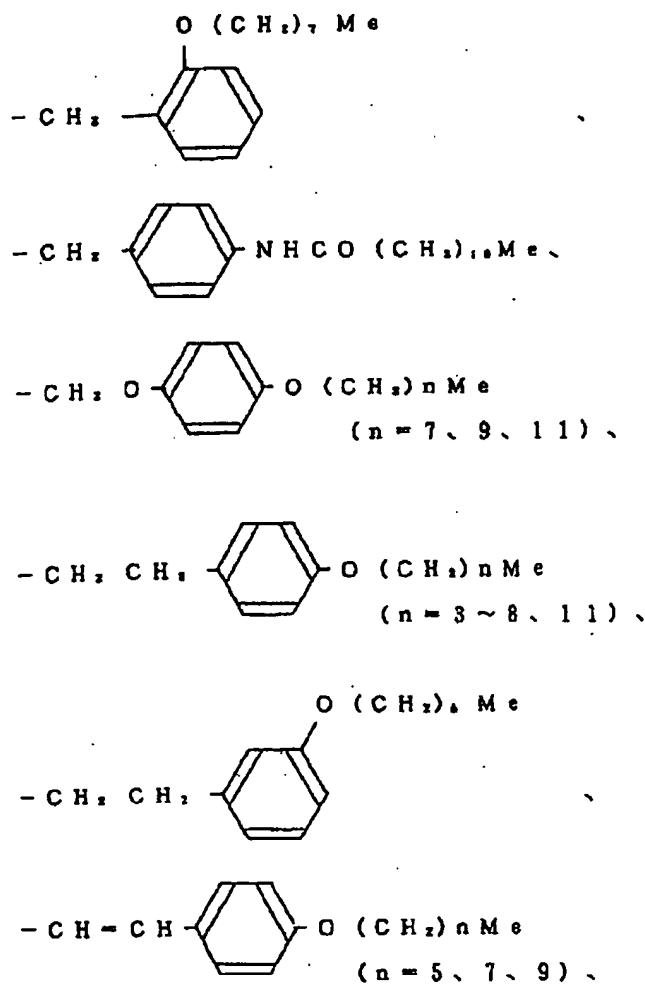
[化6]

[0020]

[Chemical Formula 6]

JP1994172205A

1994-6-21

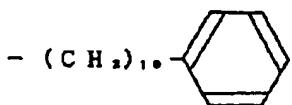
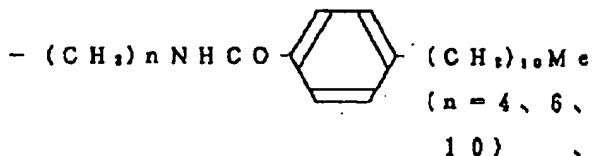
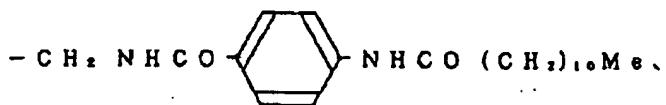


[0021]  
【化7】

[0021]  
[Chemical Formula 7]

JP1994172205A

1994-6-21



【0022】

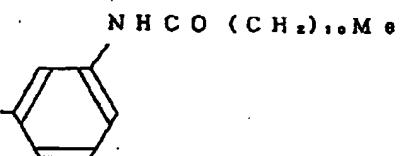
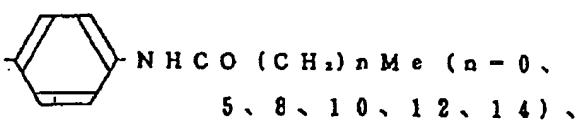
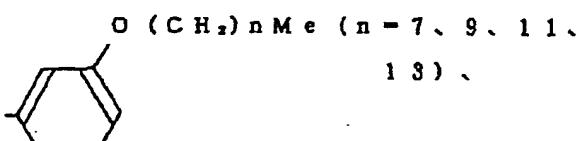
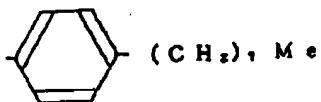
【化8】

【0022】

[Chemical Formula 8]

JP1994172205A

1994-6-21



【0023】

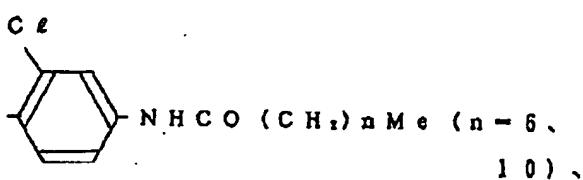
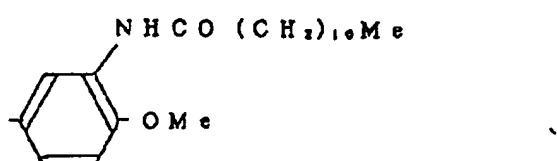
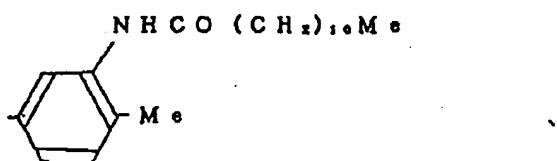
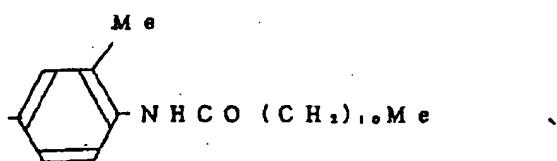
【化9】

【0023】

[Chemical Formula 9]

JP1994172205A

1994-6-21



【0024】

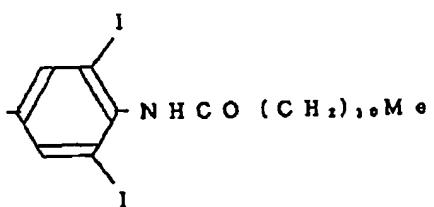
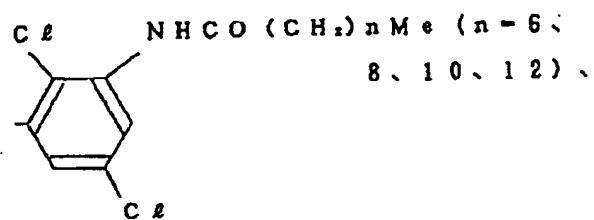
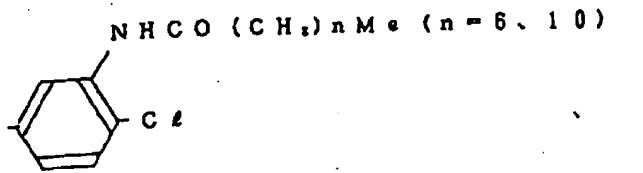
【化 10】

【0024】

[Chemical Formula 10]

JP1994172205A

1994-6-21

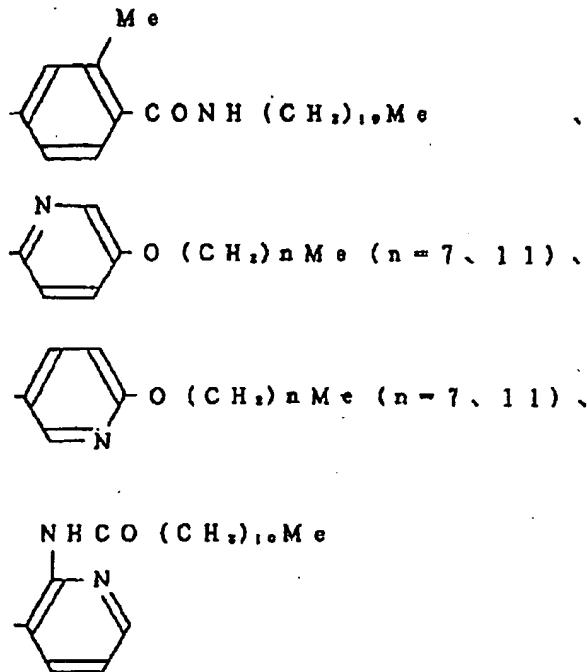


[0025]

【化 11】

[0025]

[Chemical Formula 11]



〔0026〕

等が挙げられる。

また、基 R2 の例としては、例えば水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシリ、3-メチルブチル、2-エチルブチル、1-エチルブチル等の直鎖または分鎖状の炭素数1~6 個の低級アルキル基、ベンジル基、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、2-アミノプロピル、2-アミノブチル等のアミノ-低級アルキル基、アミノ基がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル等のモノ低級アルキルまたはジ低級アルキル基で置換された 2-アミノエチル、3-アミノプロピル等のアミノ-低級アルキル基等が挙げられる。

〔0027〕

基 R3 としては、水素原子または-CONH<sub>2</sub> が挙げられ、基 R4 としては水素原子または水酸基が挙げられる。

上記一般式(1)で表されるアクリアシン類において、R1-CO-が長鎖飽和または不飽和脂肪酸残基、例えば炭素数14~18(C14~C18)が挙げられ、R2が水素原子、R3が水素原子、R4が水素原子または水酸基であるアクリアシン誘導体が好ましく、さらにアクリアシン誘導体において

[0026]

Such as is listed.

In addition, you can list 2 -aminoethyl , 3- aminopropyl or other amino -lower alkyl group etc where lower alkyl group , benzyl group , 2- aminoethyl , 3- aminopropyl , 4- amino butyl , 2- aminopropyl , 2- amino butyl or other amino -lower alkyl group , amino group of carbon number 1~6 of for example hydrogen atom , methyl , ethyl , propyl , isopropyl , butyl , isobutyl , s-butyl , t-butyl , pentyl , hexyl , 3- methyl butyl , 2- ethyl butyl , 1- ethyl butyl or other straight chain or amount chain is substituted with methyl , ethyl , propyl , isopropyl , butyl , isobutyl , s-butyl or other mono lower alkyl or di lower alkyl group as example of Group R 2 .

[0027]

As Group R 3 , hydrogen atom or you can list -CONH<sub>2</sub> , you can list hydrogen atom or hydroxy group as Group R 4 .

long chain saturated or unsaturated aliphatic acid residue, for example carbon number 14~18 (C14~C18) you can list R1-CO- in [akureashin] which are displayed with above-mentioned General Formula (1), R2 hydrogen atom, R3 [akureashin] derivative where hydrogen atom, R4 is hydrogen atom or hydroxy group is desirable, furthermore

て、R1-CO-がミリスチン酸残基(C14)、R4 が水酸基で示されるアクリアシン A $\alpha$ 、R1-CO-がパルミチン酸残基(C16)、R4 が水酸基で示されるアクリアシン A $\gamma$ 、R1-CO-がミリスチン酸残基、R4 が水素原子で示されるアクリアシン D $\alpha$ 、R1-CO-がパルミチン酸残基、R4 が水素原子で示されるアクリアシン D $\gamma$ が好例として挙げられ、さらに R1-CO-がステアリン酸残基(C18)、R4 が水素原子で示されるエキノキヤンディン C、R1-CO-がリノール酸残基(C18,2 重結合 2 個)、R4 が水酸基で示されるエキノキヤンディン B 等が挙げられる。

## 【0028】

また本発明の脂肪乳剤水性媒体としては、例えば水、好適には注射用蒸留水やグリセリン、グルコース、サッカロース、マルトースなどの強化剤としての多価アルコールを 0.01~0.3M 程度含有した水性媒体が挙げられ、液体状トリグリセリド 1 重量部に対して 2~100 重量部、好ましくは 8~20 重量部である。

## 【0029】

次いで、本発明の脂肪乳剤を調製する方法としては、例えばまず上記有効成分とリン脂質と液体状トリグリセリドとを充分に練合するもので、簡便には乳鉢内にて充分に混合せしめて練合すればよく、またリボン型ブレンダーの如き混合機を用いて練合すればよい。

ついで、水性媒体としては、液体状トリグリセリド 1 重量部に対して 2~100 重量部、好ましくは 8~20 重量部を用い、この練合物と水性媒体と混合するもので、例えば小スケールの場合には乳鉢内にて充分に分散処理すればよく、また適宜なスケールにおいてはホモジナイザーやニーダーなどを用いて分散せしめればよい。

次いでこの分散混合液は、さらに高速攪拌、例えば高速ホモジナイザーにて 10000~30000rpm で 4~10 分間程度攪拌すればよい。

その後、この攪拌混合液を乳化せしめるもので、例えば 10~50KHz で 60~10 秒間程度超音波ホモジナイザーにて乳化せしめる超音波処理法またはマイクロフルイダイザーにて 300~1600Kg/cm<sup>2</sup> の圧力で 15~50 回程度乳化せしめてなる高圧乳化法による乳化を行えばよく、このようにして目的とするアクリアシン類含有脂肪乳剤を大量に製造し得る。

in the [akureashin] derivative, R1-CO-myristic acid residue (C14), [akureashin] A; al where R4 is shown with hydroxy group, R1-CO-palmitic acid residue (C16), [akureashin] A; ga where R4 is shown with hydroxy group, R1-CO-the [akureashin] D; al where myristic acid residue, R4 is shown with hydrogen atom, R1-CO-[akureashin] D; ga where palmitic acid residue, R4 is shown with hydrogen atom it is listed as friendship example furthermore R1-CO-stearic acid residue (C18), [ekinokyandin] C, R1-CO- where R4 is shown with hydrogen atom linolic acid residue (C18, double bond 2), You can list [ekinokyandin] B etc where R4 is shown with hydroxy group.

## 【0028】

In addition for example water, ideally 0.01 - 0.3 M extent aqueous medium which is contained can list polyhydric alcohol as injectable distilled water and glycerin, glucose, saccharose, maltose or other isotonic agent as the lipid emulsion aqueous medium of this invention, they are 2 - 100 parts by weight, preferably 8~20 parts by weight vis-a-vis liquid triglyceride 1 part by weight.

## 【0029】

Next, for example first above-mentioned active ingredient and phospholipid and the liquid triglyceride being something which kneading combination is done in satisfactory as method which manufactures lipid emulsion of this invention, mixing to the satisfactory simply inside mortar, if kneading combination it should have done, making use of mixer in addition like ribbon type blender kneading combination it should have done.

Next, being something which is mixed with this blended material and aqueous medium making use of 2 - 100 parts by weight, preferably 8~20 parts by weight as aqueous medium, vis-a-vis liquid triglyceride 1 part by weight, in case of for example small scale if inside mortar in satisfactory dispersing it should have done, making use of homogenizer and kneader etc in addition regarding appropriate scale dispersion it should have obtained.

Next if this dispersed mixed solution furthermore with high-speed stirring, for example high speed homogenizer with 10000 - 30000 rpm 4 - 10 min extent it should have agitated.

After that, being something which emulsifies this churning mixed solution, with ultrasonic treatment method or Microfluidizer which with for example 10~50KHz it emulsifies with 60 - 10 second extent ultrasonic homogenizer 15 - 50 time extent emulsifying with pressure of 300 - 1600 Kg/cm<sup>2</sup>, it can produce [akureashin] content lipid emulsion if it should have emulsified with high pressure emulsification method which becomes, this way objective

## 【0030】

このようにして得られた本発明の脂肪乳剤は、有効成分が該乳剤にて 0.001~50mg/ml であり、液体状トリグリセリドの 1 重量部に対してリン脂質が 0.01~1 重量部で、水性媒体が 2~100 重量部である組成を有するものである。

また得られた脂肪乳剤は、極めて均一なリポソームの粒子を形成したものであって、例えば 0.22 μm の除菌フィルターで処理することにより、簡便に無菌化された注射用無菌製剤を得ることができ、またこれは適宜な製剤として使用できるものである。

さらに脂肪乳剤の平均粒子径は、レーザー散乱光による測定で、好ましくは 50nm~300nm であり、かつアクレーシン類を 50mg/ml の高濃度に含有した製剤を得られ、有効な薬剤を提供し得たものである。

本発明の脂肪乳剤は静脈内、筋肉内、皮下、皮内等への注射でもよく、経口投与でもよく、口腔、鼻、肺、直腸、腔等の粘膜に適用してもよく、経皮投与でもよい。

また、本発明の脂肪乳剤の好ましい pH 範囲は 3~10 であり、より好ましくは 5~8 であり、さらに製剤化に当り、適宜パラベン類、フェノール、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等の防腐剤、塩化ナトリウム、塩化カリウム等の塩類、グルコース、シュクロース等の糖類、プロピレン glycol、グリセリン等の多価アルコール類等の等張化剤を用いてもよい。

## 【0031】

## 【実施例】

次いで、本発明の実施例を挙げて具体的に述べるが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

## 【0032】

## 【実施例 1】

精製卵黄レシチン(旭化成工業製:Lot.88100261)5g とアクリエーション A γ 5g と日本薬局方規定の大豆油 10g を乳鉢内で 3 分間充分練合し、グリセリン 2g を精製水 90ml に溶解した水溶液を加えて分散せしめた。

次いで、この分散液を高速ホモナイザ(バイ

itmakes in large scale .

## 【0030】

As for lipid emulsion of this invention which it acquires this way, the active ingredient being said emulsion , with 0.001 - 50 mg/ml , phospholipid with 0.01 - 1 part by weight , is something which possesses composition where aqueous medium is 2 -100 parts by weight vis-a-vis 1 part by weight of liquid triglyceride .

In addition lipid emulsion which is acquired being something which formed particle of quite uniform liposome , simply be able to acquire injectable sterile formulation which sterilization is done by treating with disinfection filter of for example 0.22;μm , in addition this is something which you can use as the appropriate formulation .

Furthermore it is something where mean particle diameter of lipid emulsion , with measurement, with preferably 50nm ~300nm , is acquired formulation which at sametime contains [akureashin ] in high concentration of 50 mg/ml with laser scattered light , offers effective drug and acquires.

It is good even with injection to intravenous , intramuscular , subcutaneous , intradermal etc, is good even with the oral dosage , is possible to apply lipid emulsion of this invention to mouth cavity , nose , lung , rectal , vaginal or other mucosa , evenwith percutaneous administration is good.

In addition, pH range where lipid emulsion of this invention is desirable with 3 - 10, with more preferably 5~8, furthermore hits to formulating , as needed paraben , making use of phenol , benzalkonium chloride , benzethonium chloride or other antiseptic , sodium chloride , potassium chloride or other salts , glucose , sucrose or other saccharides , propylene glycol , glycerin or other polyhydric alcohols or other isotonic agent is good.

## 【0031】

## 【Working Example(s)】

Next, listing Working Example of this invention , you express concretely, but the this invention is not something which is limited with what these.

## 【0032】

## 【Working Example 1】

Refining egg yolk lecithin (Asahi Chemical Industry Co. Ltd. (DB 69-053-5364 ) make:Lot.88100261 ) 3 min satisfactory kneading combinations it did 5 g and [akureashin ] A;ga 5 g and soybean oil 10g of Pharmacopoeia Japonica rule inside mortar , it dispersed including aqueous solution which melts glycerin 2g in purified water 90ml .

Next, with high speed homogenizer (bio mixer BM-1, Nippon

オミキサ-BM-1、日本精機製作所製)にて約20000rpmで約6分間粗乳化し、超高压ホモジナイザ-(マイクロフルイダイザ-M-110T、Microfluidics Corporation 社製)にて圧力約840kg/cm<sup>2</sup>で約20回乳化して脂肪乳剤を得た。

次いで0.22μmのメンブランフィルタ-により無菌ろ過し、注射用製剤を得た。

#### 【0033】

調製後のリポソ-ム製剤中のアクレアシン A γ含量を高速液体クロマトグラフィー( HPLC )を用いて測定した。

また、リポソ-ム製剤の平均粒子径は、レ-ザ-散乱光により測定した。

調製したリポソ-ム懸濁剤は、アクレアシン A γ含量45.0mg/ml、平均粒子径159.8±81nmを有しており、アクレアシン A γを均一に溶解した製剤を得た。

#### 【0034】

#### 【実施例 2】

##### 安定性試験

精製卵黄レシチン2.5gとアクレアシン A γ0.5gと大豆油5gを乳鉢内で3分間充分に練合し、グリセリン1gを精製水45mlに溶解した水溶液を加えて分散せしめた。

以後の操作は実施例1と同様に行い、無菌ろ過した脂肪乳剤を調製した。

調製後、4deg Cと25deg Cにて4週間保存し、経時的に2週間後及び4週間後のアクレアシン A γの残存率(調製時のアクレアシン A γ含量を100.0%とした。)と平均粒子径を測定した。

#### 【0035】

その結果を表1に示した。

#### 【0036】

##### 【表1】

Seiki Co. Ltd. (DB 69-067-3546) make approximately 6 minute it emulsified this dispersion roughly with approximately 20000 rpm, with ultrahigh pressure homogenizer (Microfluidizer M-110 T, Microfluidics corporation supplied) approximately 20 times emulsified with pressure approximately 840 kg/cm<sup>2</sup>; and acquired lipid emulsion.

Next, sterile it filtered due to membrane filter of 0.22;μm ,acquired injection formulation .

#### 【0033】

[akureashin] A;ga content in liposome formulation after manufacturing was measuredmaking use of high-performance liquid chromatography (HPLC ).

In addition, it measured mean particle diameter of liposome formulation , due to laser scattered light .

liposome suspension which it manufactures had had [akureashin] A;ga content 45.0mg/ml , mean particle diameter 159.8+- 81nm ,acquired formulation which melts [akureashin] A;ga in uniform .

#### 【0034】

#### 【Working Example 2】

##### stability test

Inside mortar kneading combination it did refining egg yolk lecithin 2.5g and[akureashin] A;ga 0.5 g and soybean oil 5g in 3 min satisfactory , it dispersedincluding aqueous solution which melts glycerin 1g in purified water 45ml .

It operated from now on in same way as Working Example 1, sterile itmanufactured lipid emulsion which is filtered.

After manufacturing, 4 weeks it retained with 4 deg C, and 25 deg C of2 weeks later and residue ratio of [akureashin] A;ga of 4 weeks later ([akureashin] A;ga content when manufacturing was done 100.0%. )with measured mean particle diameter in timewise .

#### 【0035】

Result was shown in Table 1 .

#### 【0036】

##### 【Table 1】

温度・時間		残存率(%)	粒子径(nm)
調製時		100.0	147.8 ± 61
4°C	2週間	96.7	146.9 ± 73
	4週間	95.2	147.5 ± 53
25°C	2週間	95.7	147.5 ± 74
	4週間	90.1	148.3 ± 48

## 【0037】

この表1に示す通り、4週間後のアクリアシンA  
γ残存率は、4deg Cにおいて95%以上であり、  
25deg Cにおいて90%以上であった。

また、平均粒子径は、4deg C、25deg Cともに4  
週間後まで145nm程度の平均粒子径を維持し  
た安定なものであった。

したがって、4deg C保存において、かなり長期  
安定なリポソーム製剤を得た。

## 【0038】

## 【実施例3】

精製卵黄レシチン2.5gとアクリアシンAγ0.5g  
と大豆油5gを乳鉢内で3分間充分に練合し、グルコース2.5gを精製水45mlに溶解した水溶液  
を加えて分散せしめた。

以後の操作は実施例1と同様に行い、無菌ろ過  
した脂肪乳剤を調製した。

得られた脂肪乳剤の平均粒子径は151.8±  
75nmであった。

## 【0039】

## 【実施例4】

精製卵黄レシチン0.5gとアクリアシンAγ0.1g  
と中鎖脂肪酸トリグリセリド(トリエスターF810;日本  
サーファクタント社製)1gを用いて、乳鉢内で3  
分間充分練合し、グリセリン0.2gを無菌蒸留水  
10mlに溶解した水溶液を加えて分散した。

次いで、この分散液を高速ホモジナイザー(バイ  
オミキサ-BM-1、日本精機製作所製)にて約  
20000rpmで約6分間高速攪拌し、その後、氷を  
入れたステンレス製容器中で超音波ホモジナイ

## 【0037】

As shown in this Table 1, with 95% or more, was 90% or  
more in 25 deg C the[akureashin] A;ga residue ratio of 4  
weeks later in 4 deg C.

In addition, as for mean particle diameter, both 4 deg C, 25  
deg C to 4 weeks later stable ones which maintain mean  
particle diameter of 145 nm extent.

Therefore, at time of 4 deg C retaining, it acquired long  
period stable liposome formulation quite.

## 【0038】

## 【Working Example 3】

Inside mortar kneading combination it did refining egg yolk  
lecithin 2.5g and[akureashin] A;ga 0.5 g and soybean oil 5g  
in 3 min satisfactory, it dispersed including aqueous solution  
which melts glucose 2.5g in purified water 45ml.

It operated from now on in same way as Working Example 1,  
sterile itmanufactured lipid emulsion which is-filtered.

mean particle diameter of lipid emulsion which it acquires  
151.8 +/- was 75 nm .

## 【0039】

## 【Working Example 4】

Refining egg yolk lecithin 0.5g and [akureashin] A;ga 0.1 g  
and medium chain fatty acid triglyceride ([toriesutaa]  
F810;Japan surfactant supplied )making use of 1 g, 3 min  
satisfactory kneading combinations it did inside the mortar, it  
dispersed including aqueous solution which melts glycerin  
0.2g in the sterile distilled water 10ml.

Next, with high speed homogenizer (bio mixer BM-1, Nippon  
Seiki Co. Ltd. (DB 69-067-3546) make) approximately 6  
-minute high speed stirring it did this dispersion  
withapproximately 20000 rpm , after that, in stainless steel

ザ-(日本精機製作所製、モデル U-300)にて、約 20kHz で 20 秒入れ、10 秒休みのサイクルで 30 回処理して乳化したリポソーム懸濁液を得、0.22  $\mu\text{m}$  のメンブランフィルタ-により無菌ろ過し、平均粒子径 142.6±82nm の脂肪乳剤を得た。

## 【0040】

## 【実施例 5】

精製卵黄レシチン 1g とアクレアシン A  $\alpha$  0.2g を用いて、実施例 1 と同様に操作を行い、無菌ろ過した脂肪乳剤を調製した。

## 【0041】

## 【実施例 6】

精製卵黄レシチン 1g とアクレアシン D  $\alpha$  0.2g を用いて、実施例 1 と同様に操作を行い、無菌ろ過した脂肪乳剤を調製した。

## 【0042】

## 【実施例 7】

精製卵黄レシチン 1g とアクレアシン D  $\gamma$  0.2g を用いて、実施例 1 と同様に操作を行い、無菌ろ過した脂肪乳剤を調製した。

## 【0043】

## 【発明の効果】

以上説明したように、本発明により水や液体状トリグリセリドに難溶性のアクレアシン類を高含量となした有効成分として、安定な脂肪乳剤の製剤化が可能となり、その結果、ニューモシスチス・カリニ肺炎に対する予防及び治療に有効な薬剤を提供することが可能となった。

container which inserted the ice with ultrasonic homogenizer (Nippon Seiki Co. Ltd. (DB 69-067-3546 ) make, model U-300 ), 20 second it inserted with approximately 20 KHz , 30 times treated with cycle of 10 second days off and it obtained liposome suspension which is emulsified, sterile it filtered due to membrane filter of 0.22; $\mu\text{m}$  , acquired lipid emulsion of mean particle diameter 142.6±82nm .

## [0040]

## [Working Example 5]

Making use of refining egg yolk lecithin 1g and [akureashin ] A;al 0.2 g, itoperated in same way as Working Example 1, sterile it manufactured the lipid emulsion which is filtered.

## [0041]

## [Working Example 6]

Making use of refining egg yolk lecithin 1g and [akureashin ] D;al 0.2 g, itoperated in same way as Working Example 1, sterile it manufactured the lipid emulsion which is filtered.

## [0042]

## [Working Example 7]

Making use of refining egg yolk lecithin 1g and [akureashin ] D;ga 0.2 g, itoperated in same way as Working Example 1, sterile it manufactured the lipid emulsion which is filtered.

## [0043]

## [Effects of the Invention]

As above explained, formulating of stable lipid emulsion became possible with the this invention [akureashin ] of poorly soluble as high content and active ingredient which is formed in water and liquid triglyceride , as a result, [nyuumoshisuchisu ] \* it became possible to offer effective drug to prevention and treatment for carinii pneumonia .

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**